(Aus der Hautklinik zu Tübingen. [Vorstand: Prof. Dr. *Linser*.])

Über die Bedeutung des Cholesterins für die Xanthombildung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

unter dem Präsidium

von

Prof. Dr. **Paul Linser**
Vorstand der Hautklinik zu Tübingen

der medizinischen Fakultät in Tübingen

vorgelegt von

Erich Schmidt
aus Hirschberg i. Schlesien.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

BERLIN 1914
VERLAG VON S. KARGER.
KARLSTRASSE 15.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.

Referent: Prof. Dr. *Linser*.

Sonder-Abdruck aus Dermatologische Zeitschrift Bd. XXI.

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553613_0017

Die Schwierigkeiten, welche die bisher geübten Methoden der *quantitativen Cholesterinbestimmung* in *Organen* und im *Blut* für den Kliniker hatten, tragen wohl größtenteils die Schuld daran, daß Untersuchungen in dieser Richtung verhältnismäßig selten angestellt wurden. Die einfache, neuere Methode der kolorimetrischen Messung des Cholesteringehalts im Blut und in Organen, welche *Authenrieth* und *Funk* in Freiburg vor kurzem in der Münchener medizinischen Wochenschrift veröffentlichten, gibt uns ein Mittel an die Hand, für klinische Zwecke völlig ausreichende Resultate in verhältnismäßig kurzer Zeit zu erlangen. Besonders geeignet erscheint die Methode, wenn es sich darum handelt, eine größere Reihe von Bestimmungen auszuführen, wie sie für die vorliegende Arbeit nötig waren.

Im folgenden sei ganz kurz nochmals auf die Methode selbst eingegangen.

Von vornherein sei dazu bemerkt, daß es sich dabei um die Bestimmung des *Gesamtcholesterins* handelt. Benutzt wird dazu die Cholesterinreaktion von *Liebermann* in der von *Burchard* angegebenen Modifikation; sowohl das reine Cholesterin als auch die im Blute kreisenden Cholesterinester und das von *Lifschütz* im Blut gefundene *Oxycholesterin* geben diese Reaktion, so daß die Befürchtung, durch Ausfall der einen oder anderen Komponente einen zu kleinen Prozentsatz im Resultat zu erhalten, auszuschließen ist. Die Probe besteht darin, daß man die Lösung des Cholesterins in Chloroform mit Essigsäureanhydrid und wenig konzentrierter Schwefelsäure versetzt; dabei tritt dann vorübergehend eine rote Farbe auf, die bald in Blau, Blaugrün und schließlich in Grün übergeht. Bei dieser *Liebermann-Burchard*schen Reaktion ist die Farbennuance, sowie der Grad der Farbstärke, die von einer bestimmten Menge Cholesterin hervorgerufen wird, von verschiedenen

äußeren Bedingungen abhängig. Es ist daher unbedingt notwendig, die von *Authenrieth* und *Funk* für die kolorimetrische Cholesterinbestimmung gegebene Vorschrift aufs genaueste zu befolgen; nach ihren Feststellungen beeinflussen die Menge der angewandten Schwefelsäure, sowie Temperatur, Belichtung und Zeit die Cholesterinprobe ganz wesentlich.

Zur Extraktion des im Blut enthaltenen Cholesterins sind von den oben genannten Autoren zwei Methoden — die Äther- und die Chloroformmethode — ausgearbeitet worden. Im allgemeinen wird es sich für klinische Zwecke empfehlen, die Chloroformmethode als die einfachere und schneller zum Ziele führende zu wählen und die Äthermethode dann anzuwenden, wenn jene versagen sollte. Bei der Untersuchung des Tumors bei einem Falle von Xanthoma tuberosum z. B. führte bei den Versuchen *Authenrieths* und *Funks* nur die Äthermethode zum Ziel. Bei den hier untersuchten Blut- und Serumproben hat die Chloroformmethode nie versagt; sie sei im folgenden kurz beschrieben.

Man bringt 2 ccm der mittels einer Kapillarpipette sehr genau abgemessenen Blut- oder Serumprobe in ein ca. 50 ccm fassendes Erlenmeyerkölbchen und fügt 20 ccm einer 25 proz. Kalilauge unter Ausspülen der Pipette mit der Lauge hinzu. Dieses Gemisch wird 2—3 Stunden ins kochende Wasserbad gebracht und in dieser Zeit mehrmals umgeschüttelt. Nach dem Erkalten bringt man dieses alkalische Reaktionsgemisch, ohne mit Wasser zu verdünnen, in einen kleineren Scheidetrichter von ca. 50 ccm Inhalt und fügt unter Ausspülen des Kölbchens mindestens 30 ccm Chloroform hinzu, worauf das Gemisch mindestens 5 Minuten lang kräftig durchgeschüttelt wird. Die meist getrübte und gefärbte Chloroformschicht läßt man nun in eine trockene Kochflasche abfließen und schüttelt die zurückbleibende alkalische Flüssigkeit noch 4 mal mit je 20 ccm Chloroform jeweils mehrere Minuten lang kräftig aus. Die so erhaltenen 5 Chloroformauszüge werden vereinigt und zur Entfärbung und Klärung mit Natrium sulfuricum siccum versetzt und mehrere Minuten lang tüchtig geschüttelt. Das Natrium sulfuricum siccum (für nicht besonders stark gefärbte oder getrübte Auszüge sind 10—20 g meistens ausreichend) entfärbt und klärt die Chloroformlösung in der Regel vollständig. Eine etwa bestehenbleibende schwache Trübung beeinträchtigt die kolorimetrische Messung in keiner Weise, da sie später auf Zusatz von Essigsäureanhydrid verschwindet. Nach dem Schütteln mit Natrium sulfuricum siccum wird die Chloroformlösung durch ein trockenes Filter in ein trockenes, auf 100 ccm geeichtes Meßkölbchen

filtriert und unter Nachspülen des Filters mit Chloroform bis zur Marke aufgefüllt. Von der auf diese Weise erhaltenen Chloroformlösung mißt man in einem genau geeichten 10 ccm fassenden Meßzylinderchen genau 5 ccm ab, bringt mittels einer Kapillarpipette 2 ccm Essigsäureanhydrid und darauf genau 0,1 ccm konzentrierte Schwefelsäure dazu und schüttelt um. Das Gemisch stellt man in ein geräumiges Becherglas, das schon vorher mit Wasser von 32—35 Grad C gefüllt war und bringt das Ganze 15 Minuten lang ins Dunkle, am einfachsten in einen geschlossenen Schrank. Nach dieser Zeit hat sich das Gemisch rein grün oder grün mit einem Stich ins Bräunliche oder Bläuliche gefärbt. Man füllt damit den Glasstöpseltrog des Kolorimeters und verschiebt in der üblichen Weise den Vergleichskeil bis zur Einstellung auf gleiche Farb- resp. gleiche Lichtstärke. Aus der Eichungskurve des Vergleichskeils (das *Authenrieth-Königsberger*sche Kolorimeter mit Vergleichskeil und Eichungskurve kann von der Firma F. Hellige & Co., Freiburg i. B. bezogen werden) erfährt man nun in Milligrammen die Menge des Cholesterins, die dem bei gleicher Farbstärke an der Skala des Kolorimeters abgelesenen Teilstrich entspricht, die also in den 5 ccm Chloroformlösung enthalten ist. Man hat dann diesen Wert nur mit 1000 (20 mal 50) zu multiplizieren, um den Prozentgehalt des Blutes an Gesamtcholesterin zu erfahren.

Bei den im folgenden geschilderten Bestimmungen wurde stets eine Kontrollprobe angesetzt und jede Einstellung des Vergleichskeils beim einzelnen Falle mindestens 3 mal vorgenommen, so daß etwaige Versehen und Fehlerquellen nach Möglichkeit ausgeschaltet wurden; immer konnte mit größter Genauigkeit dieselbe Einstellung des Vergleichkeils für den Einzelfall festgestellt werden. Voraussetzung für die Genauigkeit der Ablesung an der Skala des Kolorimeters ist jedoch ein möglichst rasches Arbeiten nach erfolgter Reaktion, da sich der Farbton im Glasstöpseltrog nach einiger Zeit ändert, meist auch etwas verblaßt, so daß ein zu geringer Prozentsatz an Cholesterin gefunden werden würde.

Die angegebene Methode wurde nun auf ihre Zuverlässigkeit geprüft, indem zunächst eine Reihe von Blutseren normaler Menschen und solcher Hautkranker der hiesigen Klinik untersucht wurden, bei denen ein normaler Cholesteringehalt des Blutes angenommen werden durfte. Es wurden auf diese Weise untersucht: a) 4 *Gesunde*, darunter einer nach der Mahlzeit und im Hungerzustand; b) 3 Fälle von *Eczema chronicum;* c) 3 Fälle von *Psoriasis vulgaris* und d) 2 Fälle von *Ichthyosis*.

Es fand sich ein Prozentgehalt des Blutes an Gesamtcholesterin bei den unter a) angeführten Fällen von 0,138, 0,152 und 0,140 pCt. Bei dem besonders Untersuchten fand sich *vor* der *Mahlzeit* ein Cholesteringehalt von 0,166 und im *Hungerzustand* von 0,204 pCt., bei den unter b) angeführten Fällen von 0,136, 0,146 und 0,150 pCt., bei den unter c) angeführten von 0,114, 0,138 und 0,142 pCt., bei den unter d) angeführten von 0,216 und 0,159 pCt.

Die Resultate unter a), b) und c) stimmen im allgemeinen mit dem von *Authenrieth* und *Funk* für normales Menschenblut gefundenen Prozentsatz überein, die 0,14 bis 0,16 pCt. bei normalen Menschen festgestellt haben. Daß die Methode richtige Werte liefert, dürfte schon daraus hervorgehen, daß bei 10 vergleichenden Messungen, welche von *Authenrieth* und *Funk* nach der eigenen und der Methode nach *Weston* und *Kent* vorgenommen wurden, fast genau dieselben Werte resultierten.

Daß bei dem unter a) zuletzt angeführten Falle ein vermehrter Cholesteringehalt gefunden wurde, dürfte sich mit dem Befunde *Hürthles* decken, der im Hungerzustand in einem Hundeserum 2 mal einen Cholesteringehalt von 0,22 und 0,20 pCt. fand, während nach der Fütterung der Cholesteringehalt bei demselben Tiere nur 0,13, 0,12 und 0,18 pCt. betrug. Es erscheint somit in der Tat bei Hungerzuständen eine Vermehrung des Cholesterins im Blut stattzufinden. Auf die Erklärung des vermehrten Cholesteringehalts bei dem unter d) zuerst angeführten *Ichthyosis*falle soll bei der Besprechung der nun folgenden *Xanthomfälle* noch eingegangen werden, da sich unter diesen Fällen eine Schwester des Ichthyosispatienten mit einem stark vermehrten Cholesteringehalt befindet.

Noch ehe die oben beschriebene Methode veröffentlicht war, waren wir damit beschäftigt, bei 5 Fällen von *Xanthomen* Untersuchungen über den Cholesteringehalt im Blute anzustellen. Was die Bezeichnung der einzelnen Xanthomformen bei den verschiedenen Patienten anbetrifft, so folge ich dem Vorschlage von *Jarisch-Matzenauer*, die einfach zwischen einem Xanthoma vulgare, mit seinen Unterabteilungen Xanthoma planum und Xanthoma tuberosum und einem Xanthoma diabeticorum unterscheiden. Bei keinem der 5 untersuchten Patienten waren Anzeichen eines Diabetes nachzuweisen, so daß es sich in allen Fällen um reine Xanthomata vulgaria handelt, 4 davon fallen unter die Rubrik des Xanthoma tuberosum, während ein Fall mit typischer Lokalisation der Affektion an den oberen Augenlidern das Xanthoma planum vertritt.

Es sei nun zunächst die Anamnese und der Befund bei den einzelnen Patienten wiedergegeben.

I. Lukas L., 32 Jahre alter Kaufmann, von mäßiger Adipositas, klagt über einen seit vielen Jahren bestehenden Ausschlag. Er hat versucht, durch Ätzen mit Kalilauge diesen Ausschlag zum Schwinden zu bringen, trotzdem er ihm keine besonderen Beschwerden macht. Heredität nicht nachweisbar. An beiden Ellenbogen, sowie auf den Knien und auf den Nates erheben sich auf blauroter, etwas gereizter Haut kleine, hirsekorn- bis erbsengroße, gelbliche Tumoren, die stellenweise konfluieren. Die Ausdehnung der Affektion am Gesäß ist beiderseits gut handgroß; auch an den Ellenbogen und Knien erreicht sie fast diese Ausdehnung. Die übrige Körperhaut und die Schleimhäute sind normal. Innere Organe ohne Besonderheiten. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

II. Luise M., 25 Jahre alte ledige Forstwartstochter in gutem Ernährungszustand. Seit etwa 5 Jahren bemerkt die Patientin an beiden Ellenbogen und Knien einige kleine Knoten, die ihr, abgesehen vom Knien, keine besonderen Beschwerden machen. Familienanamnese ohne Besonderheiten, insbesondere keine ähnliche Affektion bei Eltern oder Geschwistern. Am rechten Ellenbogen 2, am linken ein etwa kleinfingerkuppengroßer, strohgelber, nicht gestielter Tumor von teigiger Konsistenz. An beiden Knien je 2 etwas kleinere Tumoren von derselben Farbe wie die an den Ellenbogen. Die Tumoren erheben sich etwa einen halben Zentimeter über das sonstige Niveau der Haut, welche in deren Umgebung leicht gerötet ist. Innere Organe ohne Besonderheiten. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

III. Anton H., 35 Jahre alter verheirateter Lehrer in gutem Ernährungszustand. Leidet seit etwa einem Jahre an Alopecia areata. Sei früher stets gesund gewesen, habe insbesondere nie an Ikterus gelitten. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Seit etwa 10 Jahren habe der Patient einen Hautausschlag, der spontan nicht schmerzhaft, sondern nur druckempfindlich ist. An beiden Ellenbogen befinden sich auf geröteter Haut zahlreiche linsen- bis erbsengroße strohgelbe Tumoren, die ziemlich dicht aneinander liegen und teilweise konfluieren. Desgleichen 3 einzelne, etwa kirschkerngroße gelbliche Tumoren von teigiger Konsistenz in der Gegend der Grundgelenke des 2. und 3. Fingers. Am übrigen Körper ist die Haut und die sichtbaren Schleimhäute normal. Innere Organe ohne Besonderheiten. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

IV. Stefan P., 73 Jahre alter Spinnmeister in etwas reduziertem Ernährungszustand. Leidet seit etwa 6 Jahren an einem kleinen Kankroid des Nasenrückens, weshalb er in unsere Behandlung kommt. Am inneren Winkel des rechten oberen Augenlids findet sich ein etwa erbsengroßer strohgelber Tumor, am linken äußeren Augenwinkel eine etwa linsengroße flachere Erhebung von gleicher Farbe. Auch auf der Mitte des linken Oberlids 2 kleine flache strohgelbe Hautverdickungen. Die Affektion macht dem Patienten nicht die geringsten Beschwerden; über den Zeitpunkt ihrer Entstehung weiß er nichts anzugeben. Innere Organe ohne Besonderheiten. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

V. Sofie M., 20 Jahre alte Bauerstochter in leidlichem Ernährungszustand. Seit etwa 10 Jahren bestehen an Ellenbogen und Knien kleine

Geschwülste, die namentlich an den Knien bald größer geworden sind. Bei der Patientin bestehen ebenso wie beim Vater und bei 2 Geschwistern starke ichthyotische Hautveränderungen. Seit 1½ Jahren ist Patientin hier in Beobachtung; während dieser Zeit sind die Geschwülste an den Knien ziemlich rasch gewachsen. Befund am 20. IV. 1908: Die Haut der Extremitäten und des Rumpfes zeigt reichlich ichthyotische Veränderungen. Auf den Ellenbogen bräunlich-rote, erbsen- bis markstückgroße, derbe Infiltrate der Haut, die ziemlich scharf gegeneinander abgegrenzt und mit der Unterlage nicht verwachsen sind. An beiden Knien weist die Haut dieselben knotigen Veränderungen auf. Sie reichen vom oberen Rand der Patella bis über die Tuberositas tibiae herunter. Darunter findet sich beiderseits je ein halbkugeliger, mit der Haut nicht verwachsener, pflaumengroßer, derber Tumor, der auf dem Knochen wenig beweglich ist. Außerdem finden sich noch auf den Nates mehrere erbsen- bis haselnußgroße gelbliche Tumoren. Herz, Lungen und Bauchorgane normal. 21. IV. 1908: Therapie: Exzision der Xanthome auf beiden Knien. Die subkutanen Tumoren auf der Tuberositas tibiae erwiesen sich als gelbliche, durchscheinende, dicke Infiltrate in der Quadricepssehne. Ein Teil der Tumoren läßt sich unter Opferung eines Teils der Sehne herauspräparieren. Die Hautnaht gelingt mit leichter Spannung. Die Exzision der Xanthome auf dem linken Ellenbogen wird angeschlossen. Die Hautnaht gelingt hier nicht. Die Hauträndер werden mit einigen Situationsnähten einander möglichst genähert. Trockenverband. 29. IV. 1908: Bisheriger Verlauf fieberfrei. Die Hautwunden an beiden Knien sind gut verklebt. Die Nähte werden entfernt. Am linken Ellenbogen beginnende gute Granulation. Patientin wird zur ambulanten Weiterbehandlung entlassen.

2 Jahre später wurden ambulant auch die Xanthomknoten am rechten Ellenbogen exzidiert.

Jetzt finden sich an den Ellenbogen und Knien glatte Narben; an den Ellenbogen noch vereinzelte erbsengroße Tumoren.

Von jedem einzelnen dieser 5 Patienten wurden ca. 140 ccm Blut durch Venenpunktion entnommen. Das defibrinierte Blut wurde bis zur Weiterbehandlung etwa 4 Wochen unter Äther aufbewahrt. Es wurde dann mittels des in der hiesigen Klinik zur Ätherextraktion des Harns benutzten Apparates (Lautenschläger) mit Äther je 4—5 Stunden extrahiert, die gewonnenen Extrakte mit dem durch die Aufbewahrung gewonnenen vereinigt, der Äther abdestilliert, die einzelnen Extrakte noch wiederholt mit Äther aufgenommen, der Äther dann wieder abdestilliert und die so gewonnene Extraktmenge noch mehrere Stunden einer Temperatur von ca. 50 Grad C ausgesetzt.

Es er gab sich ein Ätherextrakt

bei	Fall	I	von	0,5680 g =	0,4057 pCt.
,,	,,	II	,,	0,6506 g =	0,4647 ,,
,,	,,	III	,,	0,8514 g =	0,6081 ,,
,,	,,	IV	,,	0,7340 g =	0,5247 ,,
,,	,,	V	,,	0,5746 g =	0,4104 ,,

Die Ätherextraktmengen betrugen also zwischen 0,4 und 0,6 pCt. Die Beschaffenheit der Extrakte I, II, IV und V war nach den äußerlich erkennbaren Eigenschaften dieselbe. Es handelte sich um braunrote, etwas dickflüssige Massen von eigentümlichem Geruch, der entfernt Ähnlichkeit mit dem Geruch von Benzol hatte. Bei III war das gewonnene Produkt eine schwarzbraune, etwas dickflüssige Masse von gleichfalls eigentümlichem Geruch, der dem Geruch der übrigen Substanzen ähnlich war, aber zugleich einen schmalzartigen Charakter hatte.

Die Extrakte I und IV wurden zur Bestimmung der *Verseifungszahl* vereinigt. Aus dem gleichartigen Extrakte II wurde die *Jodzahl* bestimmt. Es ergab sich für diese Substanz als *Verseifungszahl 163,0*, als *Jodzahl 52,20*. Aus der anscheinend anders gearteten Substanz III konnte der geringen Menge wegen nur die *Jodzahl* bestimmt werden, sie ergab *56,20*.

Resultat: Die Ätherextrakte der 5 Xanthompatienten betragen 0,4—0,6 pCt. der Blutserummenge. Sie unterscheiden sich also nicht von den Extraktmengen normaler Menschen. Die *Verseifungszahl* beträgt 163,0, die niedriger ist als die meisten Verseifungszahlen tierischer Fette, auch des Menschenfettes (ca. 195), und die *Jodzahl* von 52,50 ist gleichfalls niedriger als die Jodzahl des gewöhnlichen menschlichen Fettes (61,5). Da die Cholesterinester eine sehr niedrige Verseifungszahl aufweisen, so spricht nichts dagegen, diese hier gefundene niedrige Verseifungszahl auf eine relative Vermehrung der *Cholesterinester* zu beziehen, besonders da auch die niedrige Jodzahl dem vollständig entsprechen würde.

Die Jodzahl des Falles III, die sich kaum von der Jodzahl der andern Extrakte unterscheidet, beweist wohl, daß es sich trotz der äußerlich anscheinend andern Beschaffenheit in Wirklichkeit um dieselbe Substanz handelt, wie in den übrigen Fällen; wahrscheinlich war sie durch zufällige Beimengungen verunreinigt. (Bei der Extraktion mit dem *Lautenschläger*schen Apparat war etwas Blut in den Extrakt übergegangen.)

Es wurde nun versucht, aus den bereits verseiften Extrakten I und IV die *Alkohol*komponente des Fettes allein zu gewinnen. Es war der verseiften Flüssigkeit vorher noch die geringe, noch übrige, verseifte Menge des Extraktes V hinzugefügt worden, welche ja den Extrakten I und IV vollkommen glich. Die durch längeres Kochen mit alkoholischer Kalilauge gut verseifte Substanz wurde mit $^1/_{10}$ Normalsalzsäure genau neutralisiert und nach Verdampfung des Alkohols mehrfach mit Petroläther ausgeschüttelt. Die nach Abdestillation des Petroläthers gewonnene Substanz

war bei Zimmertemperatur eben noch flüssig, von gelbbrauner Farbe und hatte denselben Geruch wie die unverseiften Extrakte, nur weniger stark. Ihre Menge betrug 0,7452 g. Ihrer Herstellung nach mußte diese Substanz aus Alkoholen bestehen. Da die verseifte Menge vorher insgesamt 1,5899 g betrug, so hat sie also ungefähr zur Hälfte aus Alkohol, zur Hälfte aus Fettsäuren bestanden. Die gewonnene Substanz wurde nunmehr mit Aceton aufgenommen, worauf ein grauweißer Niederschlag entstand, und dann auf Eis gebracht, wodurch sich der Niederschlag noch verdichtete. Hierauf wurde filtriert. Auf dem Papier blieb eine trockene, schollige, grauweiße Masse zurück. Das Filtrat wurde wieder auf Eis gebracht und zeigte noch eine geringe Menge Niederschlag, welcher auch durch Filtrieren gewonnen wurde. In Wasser und Äther war diese grauweiße Masse gänzlich unlöslich. Sie löste sich leicht in Aceton, Benzin und Chloroform, war dagegen in kaltem Alkohol so gut wie unlöslich. Ihr *Schmelzpunkt* lag bei etwa 100 Grad. Chemisch ergab die Substanz sowohl die Cholesterinreaktion nach *Liebermann* als auch die nach *Salkowski*, wenn auch etwas zögernd. Immerhin kann angenommen werden, daß die Substanz zu einem erheblichen Teile aus reinem Cholesterin bestand.

Nun wurden die exstirpierten *Xanthome* des Falles V näher untersucht. Sie hatten zusammen ein Gewicht von 37,4 g und wurden bis zur Bearbeitung unter Alkohol aufbewahrt. Sie wurden dann zwecks Extrahierung mit der Schere fein zerschnitten und mehrere Stunden unter Äther gebracht. Der zur Konservierung benutzte Alkohol wurde abdestilliert, ebenso der Äther nach Filtrierung. Die Rückstände wurden vereinigt und stellten eine gelbgrüne Flüssigkeit dar, mit einem feinkörnigen braunen Bodensatz. Die Xanthommasse wurde nun im Paraffinofen vollkommen getrocknet, dann fein zerrieben und das Ganze wiederum mit Äther behandelt. Jetzt zeigte sich als Rückstand nach Abdestillierung des Äthers eine goldgelbe Flüssigkeit, aus welcher sich zahlreiche nadelförmige Kriställchen herauskristallisierten, von gelbgrauer Farbe und drusenförmiger Anordnung. Die größte Druse hatte Zehnpfennigstückgröße und eine Dicke von 3 mm, eine weitere Druse war ca. fünfpfennigstückgroß und ungefähr 1 mm dick; die übrigen waren kleiner. Dieser Rückstand wurde nun mit dem früheren vereinigt, das Ganze wiederholt mit Äther aufgenommen und der Äther abdestilliert. Als Rückstand finden sich immer dieselben Kristalle in verschiedener Anordnung, die zwischen 90 und 100 Grad schmelzen. Der Rückstand vermindert sich durch wieder-

holtes Umkristallisieren mehr und mehr, bis schließlich eine teilweise gelbliche, teilweise dunkelbraune feste Masse mit unregelmäßig gewellter Oberfläche zurückbleibt, die sich mikroskopisch aus unzähligen kleinen, sehr dünnen, sehr dicht aufeinander liegenden Täfelchen zusammensetzt. Diese Masse gibt aufs schönste die *Liebermann*sche Cholesterinreaktion, auch in der Modifikation von *Burchard*, während bei der *Salkowski*schen Probe nicht die blutrote Färbung, sondern eine braungelbe eintritt, die jedoch beim Stehen in rotgelb übergeht. Die Masse betrug an Gewicht 2,4688 g gleich 6,6 pCt. der ursprünglichen Xanthomnasse. Die Substanz war löslich in Chloroform, Alkohol, Äther, Aceton. Es wurde nun diese Masse mit Aceton gekocht, um sie nach dem Vorgange *Panzers* reiner darzustellen, d. h. die Glycerinester von den Cholesterinester zu scheiden. Beim Erkalten der kochenden Lösung schied sich aus der noch warmen Masse eine Substanz aus, die durch Filtration der noch warmen Acetonlösung gewonnen wurde. Es handelte sich um eine wachsweiche, amorphe, dunkelbraune Masse. Sie war gut in Chloroform löslich, schied sich aber beim Verdampfen der Lösung stets wieder amorph aus; ein Versuch, sie durch langsame Verdunstung des Chloroforms kristallinisch zu gewinnen, konnte nicht durchgeführt werden. Die Masse zeigte einen eigentümlichen Geruch, der an den Geruch der Blutätherextrakte erinnerte. Ihre Menge betrug 0,8985 g aus ungefähr 1,9 g des Gesamtätherextraktes. (Das übrige des Extraktes war für Reaktionen usw. aufgebraucht worden.) Ihre Jodzahl war 72,25, ihre Verseifungszahl 18,6. Diese niedrige Verseifungszahl besagt entweder, daß die Masse nur unvollkommen verseift wurde, da Cholesterinester schwer verseifbar sind, oder daß die Masse überhaupt nicht verseifungsfähig war, sondern das reine Cholesterin darstellte. Bezüglich der Cholesterinreaktionen verhielt sie sich genau wie der Ätherextrakt. Im Filtrat fällt auf dem Boden eine ganz dünne Schicht zahlreicher, sehr feiner Kriställchen aus. Mikroskopisch bestehen diese aus feinen, schlecht begrenzten Blättchen von Wetzsteinform und aus sehr vielen feinen Nadeln, die teils isoliert sind, teils büschel- und drusenförmig und palmenwedelartig angeordnet sind.

Es wurde nun auch hier versucht, die Alkoholkomponente des gewonnenen Fettes allein darzustellen. Die bereits zur Bestimmung der Verseifungszahl verseifte und neutralisierte Masse wurde wiederholt mit Petroläther ausgeschüttelt und dieser im Scheidetrichter von der übrigen Flüssigkeit getrennt und dann abdestilliert. Es resultierte eine hellbraun bis gelbweiß gefärbte Masse, die den

Boden in einer ganz dünnen Schicht wie Schaum bedeckte, von demselben Geruch wie die unverseifte Masse. Sie betrug an Gewicht 0,228 g. Unter dem Mikroskop erwies sie sich aus amorphen, stark lichtbrechenden Bröckelchen zusammengesetzt. In Aceton löste sich diese Masse nur zu einem geringen Teil. Das Gelöste kristallisierte in feinen Nadeln aus, die in Drusen angeordnet waren, das Ungelöste blieb als dunkelbraune schaumige Masse zurück. In heißem Alkohol löste sich der größte Teil der Substanz, doch fand sich in der Lösung ein feines, braunes Pulver als Bodensatz, welches bei der Filtration als außerordentlich feinkörnige, dunkelbraune Masse auf dem Filtrierpapier zurückblieb. Die alkoholische Lösung wurde nun im Eisschrank abgekühlt. Es zeigte sich jedoch keinerlei Niederschlag. Nunmehr wurde der Alkohol verdunstet. Es blieb eine dunkelbraune Masse zurück, die sich in Aceton löste, während sich zugleich ein weißgrauer Niederschlag bildete. Dieser wurde in der Kälte abfiltriert und bildete auf dem Filter ein feines, graubraunes Pulver, dessen Schmelzpunkt bei etwa 100 Grad lag. Die Masse zeigte deutlich die Reaktionen des Cholesterins.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen, die wir im hiesigen chemischen Institut unter Leitung von Herrn Prof. *Weinland* ausführen durften, läßt sich also dahin zusammenfassen, daß der Ätherextrakt des Blutes bei 5 Xanthompatienten zum großen Teil aus Fettalkoholen besteht. Dies zeigen die relativ niedrigen Verseifungs- und Jodzahlen, sowie die quantitativen Bestimmungen der Ätherextrakte aus den verseiften und neutralisierten Fetten. Durch Schmelzpunkt und Cholesterinreaktionen haben diese Alkohole ihren Reichtum an *Cholesterin* erwiesen. In noch höherem Maße ist dies von dem Fett der Xanthomknoten zu sagen, die jedenfalls zu einem hohen Prozentsatz auch aus Cholesterinestern bestehen. Zu einer Reindarstellung des Cholesterins reichte leider das Material nicht aus. Immerhin glauben wir in dem chemischen Nachweis desselben einen guten Schritt weiter gekommen zu sein.

Nach der Veröffentlichung der *Authenrieth-Funk*schen Methode zur *quantitativen kolorimetrischen Cholesterinbestimmung* wurden an denselben 5 Patienten wiederholt quantative Bestimmungen des Gesamtcholesteringehaltes im Blutserum ausgeführt. Das Blut war bei allen Patienten morgens etwa 2 Stunden nach dem Frühstück, also unter denselben Bedingungen abgenommen worden.

Fall I. Nach 3 stündigem Kochen des Blutlaugegemischs im Wasserbade und nach Erkalten desselben, wurde es in der oben angeführten Weise mit Chloroform geschüttelt. Die Trennung im Scheidetrichter ging sehr

langsam vor sich; die vereinigten Chloroformauszüge waren sehr stark rötlich gefärbt, wie es bei den Auszügen der normalen Sera nie beobachtet wurde. Erst nach längerem Schütteln mit 70 g Natrium sulfuricum siccum trat Entfärbung ein. Bei der erstmaligen Einstellung des Vergleichskeils ergab sich, daß die Probe so stark grün gefärbt war, daß die Lösung des Vergleichskeils an Intensität zur Einstellung nicht ausreichte. Die Bestimmung wurde deshalb nochmals vorgenommen und die Chloroformauszüge auf 200 ccm verdünnt. Es ergab sich ein Gesamtcholesteringehalt von 0,575 pCt.

Fall II. Die Scheidung im Trichter ging hierbei wesentlich schneller vor sich als im vorigen Falle. Die Chloroformauszüge lieferten nach minutenlangem Schütteln mit 25 g Natrium sulfuricum siccum nach dem Filtrieren eine völlig klare Lösung. Es ergab sich ein Gesamtcholesteringehalt von 0,259 pCt.

Fall III. Hierbei zeigte sich dasselbe Verhalten der Chloroformauszüge wie im vorigen Fall. Es wurde ein Cholesteringehalt von 0,363 pCt. festgestellt.

Fall IV. Die Trennung im Scheidetrichter ging sehr rasch vor sich. Nach Schütteln mit 30 g Natrium sulfuricum siccum waren die Chloroformauszüge völlig klar. Der Cholesteringehalt dieser Blutprobe betrug 0,318 pCt.

Fall V. Bei dieser letzten Bestimmung zeigte sich dasselbe Verhalten wie im Falle I; sehr schwere Trennung im Scheidetrichter, schwach rötlich gefärbte Chloroformauszüge, die durch Schütteln mit 40 g Natrium sulfuricum siccum geklärt und entfärbt wurden. Der Cholesteringehalt wurde zu 0,414 pCt. bestimmt.

Sämtliche Reaktionsproben waren hierbei sehr schön grün gefärbt und mit der Lösung im Vergleichskeil sehr gut einstellbar. Ich war dabei nie gezwungen, photometrisch einzustellen. Allerdings verblaßt, wie bereits oben erwähnt, die Farbe im Glasstöpseltrog des Kolorimeters sehr bald und nimmt mit der Zeit einen etwas bräunlich-gelben Ton an, der eine genaue Vergleichung mit dem Grün des Keils nicht mehr ohne weiteres zuläßt. Es ist wohl möglich, daß diese Farbänderung durch die Reaktion des *Oxycholesterins* bedingt ist, auf die *Lifschütz* hinweist; sie tritt aber erst nach einiger Zeit auf, so daß die Ablesung bis dahin immer beendigt war. Wie bereits eingangs erwähnt wurde, ist die Methode nur zur Bestimmung des *Gesamtcholesterins* brauchbar. Wenn es wirklich darauf ankommt, das *freie* Cholesterin von den Cholesterin*estern* getrennt zu bestimmen, so dürften sich die bisher geübten Methoden kaum umgehen lassen. *Lifschütz* benutzt zur Trennung des freien Cholesterins von den übrigen Cholesterinstoffen die Differenz der Ergebnisse der *Liebermann-Buchard*schen Reaktion und der ursprünglich *Liebermann*schen. Er berechnete auf diese einfache und elegante Weise z. B. die in einem Wollfett ent-

haltenen Cholesterinester, indem er zunächst nach seiner spektrometrischen Methode unter Benutzung der reinen *Liebermann*schen Acet.-Anhydrid-Schwefelsäurereaktion einen Prozentgehalt von 3,5 reinem Cholesterin fand, nach der *Liebermann-Burchard*schen Reaktion dann 21,0 pCt. Gesamtcholesterin feststellte und durch Subtraktion des ersten vom zweiten Resultat die als Cholesterinester vorhandenen Cholesterinstoffe berechnete. Immerhin dürfte diese Methode für die meisten praktisch klinischen Fälle, bei denen es größtenteils darauf ankommt, eine Cholesterinämie überhaupt festzustellen, zu zeitraubend sei, so daß die oben beschriebene kolorimetrische Methode für den Kliniker ausreichend genug sein wird.

Wenn wir die Resultate der vorliegenden Untersuchungen zusammenfassen, so zeigt sich bei sämtlichen der 5 untersuchten Xanthompatienten eine mehr oder weniger erhebliche *Cholesterinämie*. Der Prozentgehalt dieser Fälle an Cholesterin liegt zwischen 0,259 und 0,572 pCt. Bei näherer Betrachtung fällt auf, daß die Patienten, bei denen die klinischen Erscheinungen am ausgesprochendsten waren, zugleich auch den größten Cholesteringehalt aufweisen. Die Fälle I und V, bei denen die Affektion weite Flächen am Körper überzog, resp. einzelne sehr große Tumoren zeigte, haben einen Cholesteringehalt von 0,572 und 0,414 pCt., wohingegen Fall II, bei dem nur einzelne kleine Tumoren vorhanden waren, und Fall III, bei dem die Affektion weit kleinere Hautpartien betraf als bei Fall I, nur einen Cholesteringehalt von 0,259 und 0,363 pCt. aufwies.

Pinkus und *Pick* haben in ihrer Arbeit „*Zur Struktur und Genese der symptomatischen Xanthome*“ die Ansicht ausgesprochen, daß bei Ikterischen und Diabetikern eine Infiltration von Cholesterin-Fettsäureestern, die bei diesen Kranken ebenfalls in beträchtlich gesteigertem Maße im Blute vorhanden sind, in die Endothelzellen der Kutis und in die Bindegewebskörper stattfindet, und daß die Ablagerung dieser das chemische und histologische Charakteristikum des Xanthoms ausmacht. *Pringsheim* hat dann den exakten chemischen Nachweis geliefert, daß die doppelt brechende Substanz in den Xanthomelementen wirklich Cholesterin-Fettsäureester ist, so daß an der Richtigkeit der Theorie von *Pinkus* und *Pick* nicht gezweifelt werden kann.

Das Resultat der vorliegenden Untersuchungen bestätigt diese Anschauung vollkommen. In dem hier untersuchten Falle haben die exstirpierten Xanthome Cholesterin in reichlicher Menge nach-

weisen lassen. Daneben bestand vor und nach der Exstirpation der Tumoren eine beträchtliche Cholesterinämie, obgleich weder ein Diabetes noch ein Ikterus in der Anamnese oder im Befund festgestellt werden konnte. Es ergab sich also, daß bei allen von uns untersuchten Formen von Xanthom die Ursache der Tumorbildung mit größter Wahrscheinlichkeit in einer *Cholesterininfiltration* der Kutis bzw. der Organe vom *Blute* aus zu suchen ist, ebenso wie dies bei den Xanthomen auf diabetischer bzw. ikterischer Grundlage angenommen werden muß. Zweifellos handelt es sich in den unter II und V beschriebenen Fällen um richtige Xanthomes en tumeurs *Thibierges*. Diese wollten *Pinkus* und *Pick* eigentlich nur als rein lokale, zu den Neoplasmen gehörende Bildungen angesehen wissen. Mit Unrecht, denn unsere Untersuchungen ergaben keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Xanthomformen bezüglich der Cholesterinämie.

Wir werden demgemäß anzunehmen haben, daß die *Ursache* der *Xanthombildung* in einer *Konstitutionsanomalie* zu suchen ist, bei der aus bisher nicht ersichtlichen Gründen eine *Vermehrung des Cholesterins im Blute* auftritt. Dieses lagert sich in Form von Cholesterinestern mit Vorliebe an Stellen ab, die zu traumatischen Läsionen disponiert sind (Ellenbogen, Knie usw.).

Wie bei allen Konstitutionsanomalien, so spielt auch hier die *Heredität* eine wesentliche Rolle. *Köbner*, *Hutchinson* und *Török* haben Fälle beschrieben, in denen das Xanthom bis zu 3 Generationen verfolgt werden konnte. Bei unseren Fällen war eine Heredität nicht nachweisbar. Dagegen steht der unter d) zuerst angeführte Ichthyosisfall in verwandtschaftlicher Beziehung zu Fall V der untersuchten Xanthome; es ist ein Bruder der Patientin. Obwohl er so wenig wie die übrigen Familienmitglieder Anzeichen von Xanthom aufweist, ergab sich bei unserem Patienten eine immerhin beträchtlich die Norm überschreitende Vermehrung des Cholesteringehalts im Blut, nämlich 0,216 pCt. Ausdrücklich sei hier bemerkt, daß es sich nicht um einen vorübergehenden Hungerzustand handelte, bei dem ja, wie oben erwähnt, der Cholesteringehalt des Blutes ebenfalls vermehrt zu sein scheint. Leider wurde von den geistig sehr beschränkten Eltern des Patienten die eigene Blutuntersuchung, sowie die der übrigen Familienmitglieder abgelehnt, so daß nicht festgestellt werden konnte, ob in der übrigen Familie ebenfalls eine Cholesterinämie höheren oder geringeren Grades besteht. Bemerkenswert erscheint es, daß auch die eben genannten beiden Geschwister geistig stark beschränkt sind und daß die Eltern beider nahe Blutsverwandte sind. Blutsverwandt-

schaften spielen ja auch sonst bei Konstitutionsanomalien eine wesentliche Rolle.

Zum Schluß möchte ich die angenehme Pflicht erfüllen, dem Direktor der Universitätshautklinik, Herrn Professor Dr. *Linser*, für die Anregung zu dieser Arbeit und das lebhafte Interesse, welches er ihr jederzeit entgegengebracht hat, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. *Authenrieth* und *Funk*, Münch. med. Woch. 1913. No. 23. S. 1243. 2. Dieselben, Ebenda. 1913. No. 32. S. 1776. 3. *Burchard*, Beitr. z. Kenntnis d. Cholesterins. Ing.-Diss. Rostock 1889. 4. *Fischer*, Virchows Arch. 1913. Bd. 172. S. 30 ff. und 218 ff. 5. *Hürthle*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1895—1896. Bd. 21. S. 331. 6. *Jarisch-Matzenauer*, Die Hautkrankheiten. 2. Aufl. Wien und Leipzig. Verlag Alfred Hölder. S. 821 ff. 7. *Klemperer* und *Umber*, Zeitschr. f. klin. Med. 1907. Bd. 61. S. 145 ff. 8. *Köbner*, Vierteljahrsschr. f. Derm. u. Syph. 1888. Heft 3. S. 393. 9. *Liebermann*, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1885. Heft 18. 10. Derselbe, Biochem. Zeitschr. 1913. Bd. 54. S. 212 und Bd. 48. S. 373. 11. *Panzer*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906. Bd. 48. S. 519. 12. Derselbe, Ebenda. 1907. Bd. 54. S. 239. 13. *Pinkus* und *Pick*, Dtsch. med. Woch. 1908. No. 33. S. 1426. 14. *Pringsheim*, Ebenda. 1908. No. 49. S. 2145. 15. Derselbe, Biochem. Zeitschr. Bd. 15. S. 52. 16. *Richter*, Monatsschr. f. prakt. Derm. 1903. Bd. 36. No. 2 und 3. 17. *Salkowski*, Arbeiten aus dem pathol. Institut. Berlin 1906. S. 573. 18. Derselbe. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1872. Bd. 6. S. 207. 19. *Thibierge*, Annal. de Derm. et Syph. 1894. S. 318. 20. *Touton*, Arch. f. Derm. u. Syph. Jahrg. 1885. S. 3. 21. *Török*, Annal. de Derm. et Syph. 1894. S. 50. 22. *Windaus*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 65. S. 110.

Lebenslauf.

Ich, Erich Schmidt, wurde am 16. Februar 1888 zu Hirschberg in Schlesien als Sohn des damaligen Hotelbesitzers Karl Schmidt geboren. Nachdem ich 9 Jahre lang die Mittelschule zu Hirschberg besucht hatte, trat ich 1903 in die Realschule zu Löwenberg in Schlesien ein, an der ich Ostern 1905 die Reife für Obersekunda erhielt. Von 1905 bis 1908 besuchte ich die Oberrealschule zu Freiburg in Schlesien, an der ich Ostern 1908 das Reifezeugnis erhielt. Vom Sommersemester 1908 bis Sommersemester 1910 studierte ich in Tübingen Medizin, wo ich im August 1910 das Physikum bestand. Ich studierte dann im Wintersemester 1910 in Kiel und diente in dieser Zeit mein erstes halbes Jahr beim Infanterie-Regiment Herzog v. Holstein (Holsteinsches) No. 85. Zur Beendigung meiner Studien begab ich mich im Sommersemester 1911 wieder nach Tübingen, wo ich im Mai 1913 die medizinische Staatsprüfung bestand. Seit 1. Juli 1913 bin ich als Medizinalpraktikant an der Tübinger Universitätshautklinik tätig.